El crecimiento y la diferenciación son características fundamentales de la vida (véase principios 21 y 22, pág. 19). En el capítulo 2 se expuso una pequeña introducción al desarrollo embrionario: tipos de huevos, fecundación y formación del zigoto, segmentación y comienzo de la morfogénesis. En este capítulo consideraremos otra dimensión del desarrollo: los procesos reguladores y coordinadores que guían el destino de un embrión en desarrollo. La última parte del capítulo está dedicada a la embriología de los amniotas, especialmente humanos, y las adaptaciones especiales que presenta su desarrollo.

El fenómeno del desarrollo es un proceso notable y, en muchos aspectos, asombroso. ¿Cómo es posible que un minúsculo huevo humano fecundado, de forma esférica difícilmente visible a simple vista, pueda transformarse en una persona única, totalmente formada, y que consta de miles de millones de células, y que cada una de ellas cumpla un determinado papel funcional o estructural? ¿Cómo se controla esta maravillosa transformación? Obviamente toda la información necesaria está contenida dentro del huevo, principalmente en los genes del núcleo. Así pues, todo el desarrollo se origina a partir de la estructura de las moléculas de ADN nuclear y del citoplasma que rodea al núcleo. Pero saber donde reside el programa para el desarrollo es algo diferente a conocer cómo este sistema de control rige la conversión de un huevo fecundado en un animal perfectamente constituido. Ésto continúa siendo un gran problema no resuelto —muchos lo consideran *el* mayor— de la Biología. Esto ha estimulado la puesta en marcha de una gran cantidad de investigaciones de los fenómenos y procesos implicados; se han ofrecido algunas antiguas respuestas, y, en muchos casos, éstas han sido simplemente provisionales.

ANTIGUOS CONCEPTOS: PREFORMACION CONTRA EPIGENESIS

Antiguos científicos y gente no versada especularon largamente acerca del misterio del desarrollo mucho antes de que el proceso fuese sometido a las técnicas modernas de la Bioquímica, Biología molecular, cultivo de tejidos y micrografía electrónica. Una creencia antigua y persistente era la de que el joven animal estaba preformado en el huevo, y que el desarrollo era simplemente cuestión de crecimiento de lo que ya había allí. Algunos proclamaban que verdaderamente habían podido ver una miniatura del adulto en el huevo o en el espermatozoide. Incluso los más cautos argüían que todas las partes del embrión se encontraban en el huevo y necesitaban solamente crecer, pero como era tan pequeño y trasparente no podía verse. El concepto de **preformación** fue tercamente aducido por la mayoría de los naturalistas filósofos de los siglos XVII y XVIII.

Se publicaron notables dibujos en esta época representando una diminuta figura humana acurrucada dentro del espermatozoide, a veces aparecía llevando en la cabeza ¡un gorro de dormir!

William Harvey, el gran fisiólogo, famoso por haber descubierto la circulación sanguínea, publicó un libro de embriología en su ancianidad (1651) que contenía la conclusión «Omne vivum ex ova» («Cada ser vivo procede de un huevo»). Harvey no aceptó la simple doctrina de la preformación, pero fue incapaz de ofrecer una prueba experimental para refutarla.

El concepto de preformación recibió su golpe de muerte en 1759 cuando el embriólogo alemán Kaspar Friedrich Wolff demostró claramente que en el estado precoz de desarrollo del pollo, no había un embrión, sino solamente un material granular indiferenciado que acabaría disponiéndose en capas. Estas continuaban engrosando en algunos lugares y permanecían finas en otros, plegándose y segmentándose, hasta que aparecía el cuerpo del embrión. Wolff llamó a esto **epigénesis** («origen sobre o después»), una creencia de que el huevo fecundado contenía el material de

construcción únicamente, y que era ensamblado de una forma u otra por una fuerza directora desconocida.

Las creencias actuales sobre el desarrollo son esencialmente epigenéticas, aunque sabemos bastante más sobre lo que dirige el crecimiento y diferenciación. El desarrollo no es un simple crecimiento de órganos y tejidos, sino que es la progresiva aparición, en etapas, de estructuras no existentes en los estados precoces. En cada etapa del desarrollo aparecen nuevas estructuras a partir de condiciones creadas en los estados precedentes. Pero una vez que una estructura particular conduce a una diferenciación final, queda irrevocablemente sometida a autodiferenciarse. Ya no depende de las etapas que le preceden, no puede tener opción de formar algo diferente. Una vez que se ha adquirido una estructura, se dice que el poder de auto-diferenciación está **determinado.** Así pues, la diferenciación es **progresiva, irreversible,** y al final el tejido diferenciado es relativamente **estable.**

DESARROLLO DIRECTO E INDIRECTO

Incluso antes de la fecundación, el huevo está preparado para seguir vías especiales de desarrollo. Los huevos en la mayor parte de los invertebrados y los de la mayor parte de los vertebrados de agua dulce se desarrollan típicamente en forma de larvas capaces de alimentarse, pero que tienen una apariencia y conducta totalmente diferentes de las del adulto. En tal desarrollo **indirecto,** la larva representa un desvío adaptativo en su desarrollo que hace capaz al animal de explotar el microplancton u otras fuentes de alimento, y entonces sus posibilidades de éxito aumentan y le llevan a **metamorfosis** hacia una forma juvenil-adulta. El huevo de los animales que tienen desarrollo indirecto generalmente contiene una cantidad limitada de reservas nutritivas; esos huevos están programados para su rápida diferenciación en una pequeña larva nadadora, que puede encontrar su propio alimento para sustentarse durante su subsiguiente desarrollo (fig. 32-1).

El huevo de los mamíferos, aves y reptiles presenta un desarrollo **directo;** es decir, el huevo directamente origina un joven sin tener que pasar a través de una fase larvaria altamente especializada. En el desarrollo directo, el huevo contiene una gran cantidad de alimento almacenado, como ocurre con los enormes huevos de aves y reptiles, o el embrión precoz establece una relación trófica, de tipo parasitario, con el cuerpo de la madre. El desarrollo directo es más pausado que el indirecto. Los huevos están programados para desarrollarse en extensas capas de células no especializadas, para después diferenciarse en tejidos y órganos del individuo joven.

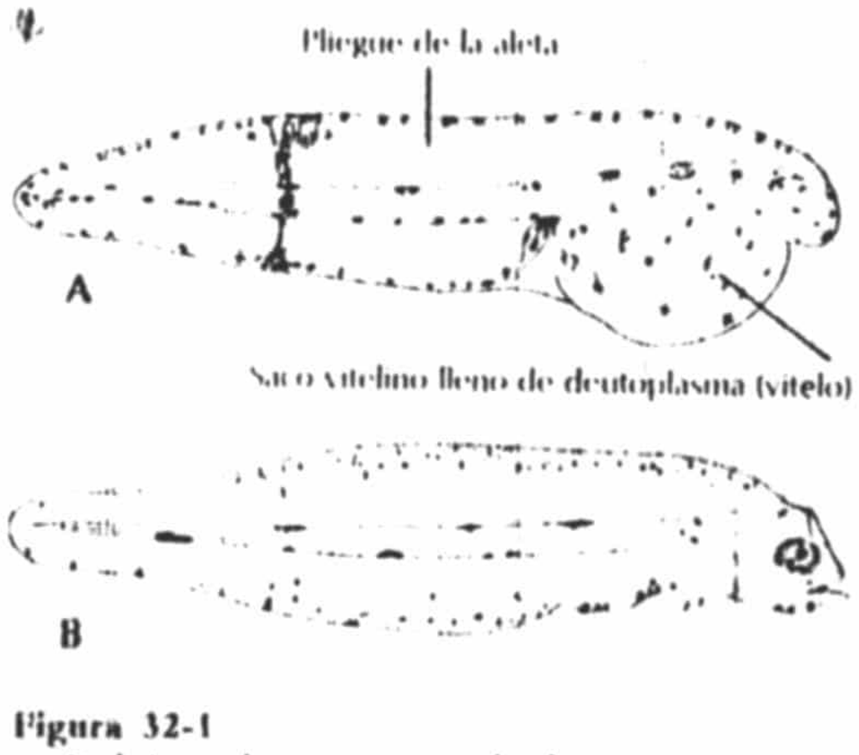


Figura 32-1
Embriones de peces mostrando el saco vitelino. **A,** Larva de un día de edad de un lenguado con un saco de vitelo. **B,** Hacia los 10 días la larva ha desarrollado una boca y un tracto digestivo primitivo, su aporte de vitelo ha sido ya utilizado por completo; ahora tendrá que lograr su propio alimento para sobrevivir y continuar creciendo.
De Hickman, C. P., Jr.: Washington State Fisheries Research Papers 2:38-47, 1959.

FECUNDACION

La fecundación es la unión de los gametos masculino y femenino para formar un **zigoto.** Este proceso abarca dos cosas: activación del desarrollo, y consecución de la recombinación de los genes paternos y maternos. De este modo se restaura el número diploide originario característico de la especie.

Para que una especie pueda sobrevivir, es necesario asegurar que pueda tener lugar la fecundación, y que puedan sobrevivir un número suficiente de descendientes para la continuidad de la población. Muchos peces marinos simplemente expulsan sus óvulos y espermatozoides a la deriva en el océano, y confían que la serie de movimientos natatorios del espermatozoide pueda tener éxito encontrando a los óvulos. Aunque un huevo es un gran blanco al que apunta el espermatozoide, el enorme efecto dispersante del océano, la corta vida de los gametos (generalmente sólo unos pocos

minutos para los gametos de los peces), y el limitado alcance del pequeño espermatozoide todo ello conspira contra el encuentro de óvulo y espermatozoide. Pero respecto a esto, cada macho expulsa incontables millones de espermatozoides como freza. Las probabilidades en contra de la fecundación se reducen posteriormente por la coordinación en el tiempo y el lugar en la freza de ambos progenitores.

La seguridad de que algunos óvulos sean fecundados, sin embargo, no es suficiente. El océano es un entorno peligroso para los peces en desarrollo, y la mayoría no alcanzan la madurez. La mayor parte de los peces marinos están fuertemente restringidos (pág. 905), con unas tasas reproductoras altas y también un alto índice de mortalidad. Así pues, las hembras producen un enorme número de huevos. El bacalao gris común de la costa este de Norteamérica regularmente pone de cuatro a seis millones de huevos, de los cuales solamente dos o tres en promedio pueden alcanzar la madurez. Los peces y otros vertebrados que proporcionan más protección a sus crías producen muchos menos huevos que la mayoría de los peces marinos. La probabilidad de que huevos y espermatozoides se reúnan también aumenta por los procedimientos de cortejo y cópula, y el simultáneo lanzamiento de gametos en un nido o en un área estrechamente circunscrita.

La fecundación interna, característica de los tiburones y rayas así como de los reptiles, aves y mamíferos, evita la dispersión de los gametos y los protege. Sin embargo, incluso con la fecundación interna, un gran número de espermatozoides debe ser depositado en el tracto femenino. Y aún más, los acontecimientos de ovulación e inseminación pueden estar estrechamente sincronizados, y los gametos pueden permanecer vivos por varias horas para poder realizar la fecundación. El espermatozoide debe abrirse camino a considerable distancia para encontrar al óvulo en el tracto genital femenino, muchas partes del cual pueden ser hostiles al espermatozoide. Experimentos que se han hecho con conejos han demostrado que de aproximadamente 10 millones de espermatozoides dejados dentro de la vagina femenina, solamente alrededor de 100 de ellos alcanzan el lugar de la fecundación.

Maduración del ovocito

Durante la ovogénesis, descrita en el capítulo precedente, el huevo acumula reservas vitelinas preparándose para su futuro desarrollo. El núcleo también aumenta considerablemente de tamaño durante la maduración del huevo, aunque no tanto como la célula en conjunto. Empieza a hincharse con el jugo nuclear y así cambia en apariencia, de tal manera, que a menudo recibió otro nombre en la literatura antigua: **vesícula germinal.**

También durante la ovogénesis se acumulan grandes cantidades de ADN y ARN. Al principio de la ovogénesis de los grandes huevos de los anfibios, los cromosomas se extienden ampliamente al formar unas lazadas que emergen lateralmente del eje del cromosoma; a causa de la apariencia de los cromosomas en este momento se les ha llamado **cromosomas plumosos.** El ARN ribosómico se sintetiza rápidamente sobre el molde del ADN al sobresalir las asas del cromosoma plumoso, extendiéndose la doble hélice de ADN. El ARN mensajero también experimenta una extensa síntesis por el núcleo durante el crecimiento del ovocito y, por consiguiente, controla la síntesis de proteínas en él. Además, aparece una considerable cantidad de ADN en el citoplasma que se unirá a las mitocondrias y plaquitas de vitelo. Su función es desconocida. Hacia el final de la maduración del ovocito, esta intensa síntesis de ácidos nucleicos y proteínas decae gradualmente. El cromosoma plumoso se contrae y emigra hasta encontrarse bajo la superficie del huevo, en preparación para las divisiones de maduración. El ARN ribosómico y las proteínas se mezclan con el citoplasma ovular.

El ovocito ahora está dispuesto a las divisiones de maduración (meióticas), que retirarán el exceso de material cromosómico (en los corpúsculos polares, descritos en el capítulo 31) (pág. 761) y está dispuesto para la fecundación. Una gran cantidad de actividad de síntesis ha precedido a este estado, todo lo cual ha sido incluido en el huevo como reservas de materiales que se necesitan para el desarrollo subsiguiente.

En muchos vertebrados, empiezan las divisiones de maduración del ovocito primario solamente despues de que ha alcanzado su tamaño final. Aunque entonces, sin embargo, las divisiones a veces se interrumpen uno o dos períodos en que hay detención del desarrollo antes de su completa maduración. El óvulo humano, por ejemplo, empieza su primera división meiótica en los ovarios del feto. Al nacer, todos los óvulos quedan detenidos en su desarrollo, permaneciendo en el estado diplotene de la primera profase meiótica y así continúan durante toda la niñez. En esta etapa, el óvulo es todavía un ovocito primario, y así continúa quizás de 12 a 45 años, hasta que entra en ovulación. La primera división meiótica se termina por completo en el momento de la ovulación y la segunda división meiótica sólo se realiza si el óvulo ha sido fecundado.

Fecundación y activación

Empezamos esta parte con la afirmación de que la fecundación cumple dos fines: (1) activación del óvulo quiescente para restablecer su actividad metabólica y poner en marcha la segmentacion, y (2) inserción del núcleo masculino haploide en el citoplasma ovular. Sin embargo, ya hemos visto que los óvulos de muchas especies pueden artificialmente ser inducidos a desarrollarse sin fecundar por el espermatozoide, y que algunas otras especies presentan una partenogénesis natural (como los rotíferos, áfidos, abejas y avispas [pág. 750]). Obviamente el genoma paterno no es esencial para la activación, aunque, en la mayoría de las especies, una partenogénesis artificial rara vez puede sobrepasar la fase blástula. El óvulo activado artificialmente puede comenzar aparentemente un desarrollo normal, pero la segmentación pronto se vuelve anómala y, posteriormente, el desarrollo cesa.

Una causa que motiva que la partenogénesis rara vez tenga éxito es que el espermatozoide normalmente contribuye con su **centríolo** que es necesario para formar el huso mitótico. Por alguna causa, el centríolo ovular desaparece, o al menos deja de funcionar, durante las divisiones de maduración. Si se produce una partenogénesis tanto natural como artificial, el centríolo del óvulo puede volver a ser capaz de actuar. Este es el porqué en la mayoría de los experimentos de partenogénesis artificial se introduce en el citoplasma ovular el llamado segundo factor de origen biológico (tal como sangre o partes de tejidos). No se sabe exactamente cómo este segundo factor contribuye y si produce una nueva auto-duplicación del centríolo.

La activación es un suceso llamativo. En los huevos del erizo de mar, el contacto del espermatozoide con la superficie del huevo desencadena cambios casi instantáneos en la cubierta ovular. En el punto de contacto aparece un **cono de fecundación**

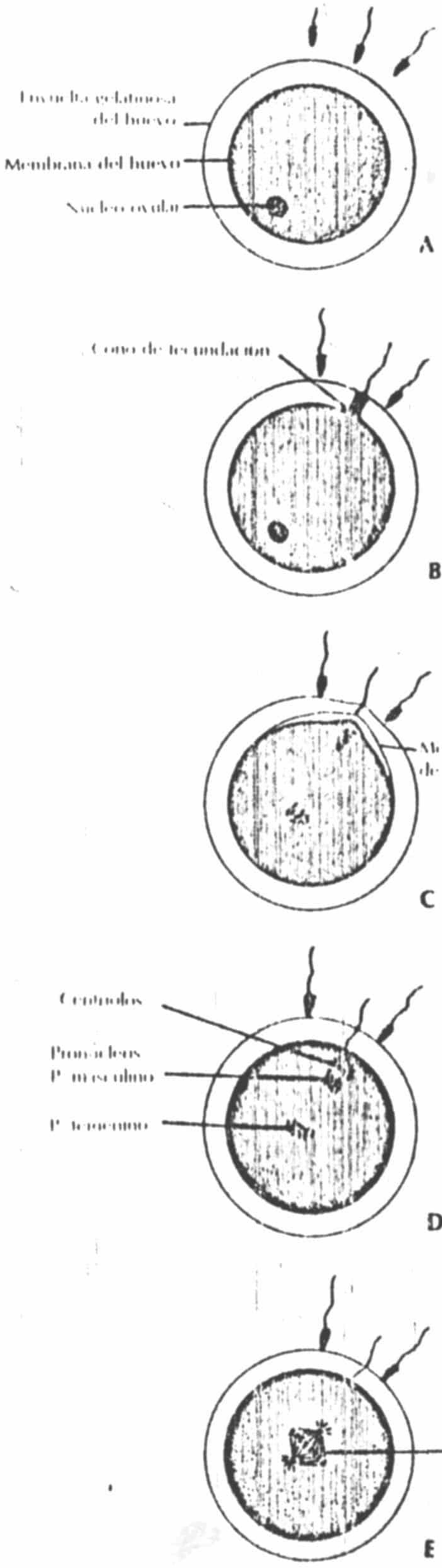


Figura 32-2

Fecundación de un óvulo. **A,** Muchos espermatozoides nadando hacia el óvulo. **B,** El primer espermatozoide penetra a través de la cubierta gelatinosa protectora, y da lugar a la aparición del cono de fecundación e inclusión de la cabeza del espermatozoide. **C,** Empieza a formarse la membrana de fecundación en el punto de penetración, y se extiende alrededor de todo el huevo, evitando la entrada de otros espermatozoides. **D,** Los pronúcleos masculino y femenino se aproximan, se juntan y pierden sus membranas, se hinchan y se funden. **E,** Se forma el huso mitótico marcando la formación de un zigoto, y anunciando la primera división de segmentación de un nuevo embrión.

en el cual penetra posteriormente la cabeza del espermatozoide. A partir de este punto, un cambio visible avanza semejante a una ola a través de la superficie ovular, causando inmediatamente la formación de una **membrana de fecundación** (fig. 32-2). El efecto inmediato de la membrana de fecundación es impedir la **poliespermia,** la entrada anormal de más de un espermatozoide. Esto es esencial para el desarrollo normal y especialmente importante para los huevos de los invertebrados marinos en los cuales muchos cientos de espermatozoides pueden chocar en la superficie casi simultáneamente. En los mamíferos son relativamente pocos los espermatozoides que pueden alcanzar el huevo, y un bloqueo rápido de la poliespermia no es tan importante y parece ser que no ocurre.

Una vez se une el espermatozoide que logra éxito a la superficie ovular, los **gránulos corticales**, que forman una capa debajo de la membrana plasmática, se rompen y emiten materiales que se funden para formar una nueva superficie ovular, la **capa hialina.** Esta queda situada entre la membrana plasmática interna y la membrana de fecundación exterior. Otros espermatozoides continúan adhiriéndose al huevo durante algunos segundos, pero en cuanto se forma la capa hialina, todos los demás espermatozoides se separan.

La reacción cortical, como se llama a estos cambios, constituye un acontecimiento crucial en el desarrollo. Parece ser que produce una reorganización molecular completa de la cubierta del huevo. También sirve para eliminar uno o más inhibidores que han bloqueado los sistemas de utilización del vitelo y la síntesis de proteínas en el huevo y han mantenido a éste en un estado quiescente, de vida latente. Casi inmediatamente después de la reacción cortical, se forman polirribosomas a partir de enormes cantidades de monorribosomas almacenados en el citoplasma, y comienza la producción de proteínas. La actividad metabólica normal es restablecida. Las divisiones de maduración, si no están completas, alcanzan su culminación. Los pronúcleos masculino y femenino se unen entonces, y el zigoto empieza su segmentación.

SEGMENTACION Y PRIMERAS FASES DEL DESARROLLO

Durante la segmentación, el zigoto se divide repetidamente para convertir la grande y pesada masa citoplásmica, en un gran número de células manejables (llamadas **blastómeros**) apiñadas a modo de una masa de pompas de jabón. No hay aumento de tamaño durante este período, solamente subdivisión de la masa, que continúa hasta que el tamaño normal de la célula y la razón nucleocitoplasmática es alcanzada. Al final de la segmentación, el zigoto se ha dividido en cientos de miles de células (alrededor de 1.000 en gusanos poliquetos, 9.000 en el anfioxo y 700.000 en ranas). Hay un rápido aumento del ADN durante la segmentación, puesto que el número de núcleos y la cantidad de ADN se duplica en cada división. Aparte de esto, hay un pequeño cambio en la composición química por un desplazamiento de las partes constituyentes del citoplasma ovular durante la segmentación. La **polaridad,** esto es, un eje polar, se presenta en el huevo, y esto establece la dirección de la tabicación y subsiguiente diferenciación del embrión. Generalmente la segmentación es muy regular aunque esté enormemente afectada por la cantidad de vitelo presente y tanto si la segmentación es radial o espiral, como se ha descrito anteriormente (pág. 29).

Desarrollo de regulación y en mosaico

En muchas especies pertenecientes a los deuteróstomos, como división del reino animal (por ejemplo, equinodermos y vertebrados), los blastómeros del embrión precoz son

capaces de regular, o de ajustar, su desarrollo a un daño provocado. Si, por ejemplo, un embrión de erizo de mar en estado de cuatro células es colocado en agua de mar desprovista de calcio y sacudido suavemente, los blastómeros se pueden separar. Vuelto a colocar en el agua marina normal, cada blastómero separado puede convertirse en una larva completa aunque pequeña (fig. 32-3, *A*). Blastómeros primeros de embriones de conejos o de ranas también pueden ser separados y dar lugar a embriones completos. Tales embriones son clasificados como **regulativos.** Igualmente se pueden unir dos embriones de erizo de mar para producir una larva gigante, pero, por otro lado, normal. Esta es otra forma de regulación, puesto que el embrión original contribuye sólo a la mitad del embrión formado.

Los huevos de muchos invertebrados que tienen segmentación espiral carecen de esta versatilidad primitiva. Si los primeros blastómeros de un molusco, anélido, platelminto o ascidia se separan, cada uno puede continuar su desarrollo por un período, aunque solamente formará una parte del animal completo. Cada una formará un embrión parcial incompleto (fig. 32-3, *B*). Tales huevos se denominan **determinativos** y se dice que tienen **desarrollo en mosaico.**

La explicación de estos dos tipos de desarrollo se funda en el cómo las áreas de las distintas regiones del citoplasma destinadas a formar órganos determinados en el adulto lleguen a localizarse durante las primeras segmentaciones. En los huevos en mosaico, la situación de las regiones formadoras de órganos en el citoplasma ocurre precozmente, incluso antes de la primera división de segmentación. Con tales huevos en mosaico, frecuentemente, es posible localizar el destino de áreas específicas sobre el huevo aun no segmentado que se reconocen como partes presuntivas para estructuras específicas (fig. 32-4). En los huevos de regulación, la localización aparece en segmentaciones posteriores. Una vez que se ha establecido la localización tanto en un tipo como en otro de huevos, los blastómeros ya no pueden ser dañados o desplazados en el embrión sin que se produzcan correspondientes defectos en el desarrollo.

Los huevos de los mamíferos son altamente regulativos. Los gemelos humanos idénticos son monozigóticos, porque se desarrollan a partir de un cigoto único. Ya que la mayoría de estos gemelos participan de la misma placenta, la separación de los embriones debe haber ocurrido después de la implantación: cuando la masa celular interna, de la que se formará el embrión, consta de docenas de células. Es posible refundir dos embriones de mamífero para formar un embrión gigantesco que se desarrolle normalmente. Recientemente, se han obtenido ratones hembras a partir de tres embriones fusionados representando ¡seis progenitores!

Significado del córtex o cubierta

Las primeras segmentaciones suceden independientemente de la información genética nuclear, guiadas en primera instancia por la información depositada en el óvulo durante su maduración. Se había creído que las partículas de material visible incluidas en el citoplasma tenían determinadas propiedades. Sin embargo, actualmente se ha descubierto que si el huevo es fuertemente centrifugado de tal manera que todas las cosas de su interior —núcleo, mitocondrias, gotas lipídidas, vitelo y otras inclusiones— queden fuertemente desplazadas, el embrión entonces también puede desarrollarse perfectamente. Si los huevos de erizo de mar se examinan al microscopio electrónico después de haber sido centrifugados por cinco minutos a varios miles de veces de la fuerza de gravedad, la única cosa no afectada es la membrana plasmática y la capa gelificada que está justamente debajo de la membrana plasmática (**capa plasmagel**). Aún así el desarrollo prosigue normalmente.

Estos *dos experimentos similares demuestran, de una manera definitiva, que* el plasmagel (o capa cortical) de los huevos contiene una invisible pero dinámica organización que determina el patrón de segmentación. La organización cortical es al principio lábil (especialmente para los huevos de regulación), pero pronto se hace fija regional y además irreversiblemente. Entonces, a medida que progresa la segmentación, el córtex y el citoplasma incluido acaban distribuyéndose en territorios que tienen propiedades específicas determinadas. Estas se extienden por los diferentes blastómeros, llevando diferentes propiedades de citodiferenciación.

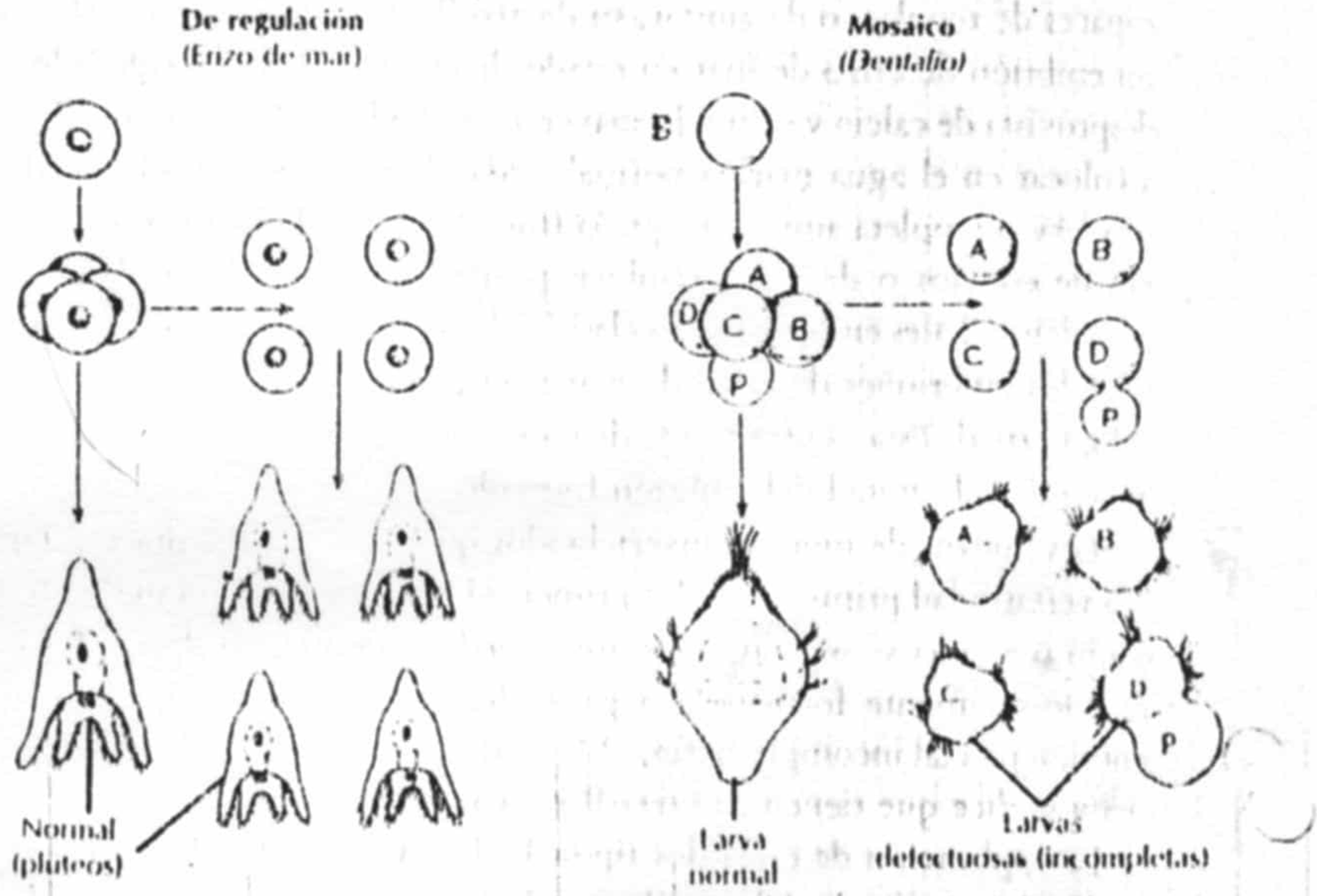


Figura 32-3

Segmentación de los huevos en mosaico y de regulación. **A,** Segmentación indeterminada. Cada uno de los primeros blastómeros (tales como los del erizo de mar) cuando se separan de los demás se desarrollan dando una pequeña larva pluteus. **B,** Segmentación determinada (en mosaico). En los moluscos (tales como *Dentalium*), cuando son separados los blastomeros, cada uno da lugar sólo a una parte del embrión; el mayor tamaño de una de las larvas defectuosas es el resultado de la formación del lóbulo polar *(P)* compuesto de citoplasma claro del polo vegetativo, que inmediatamente recibe este blastomero.

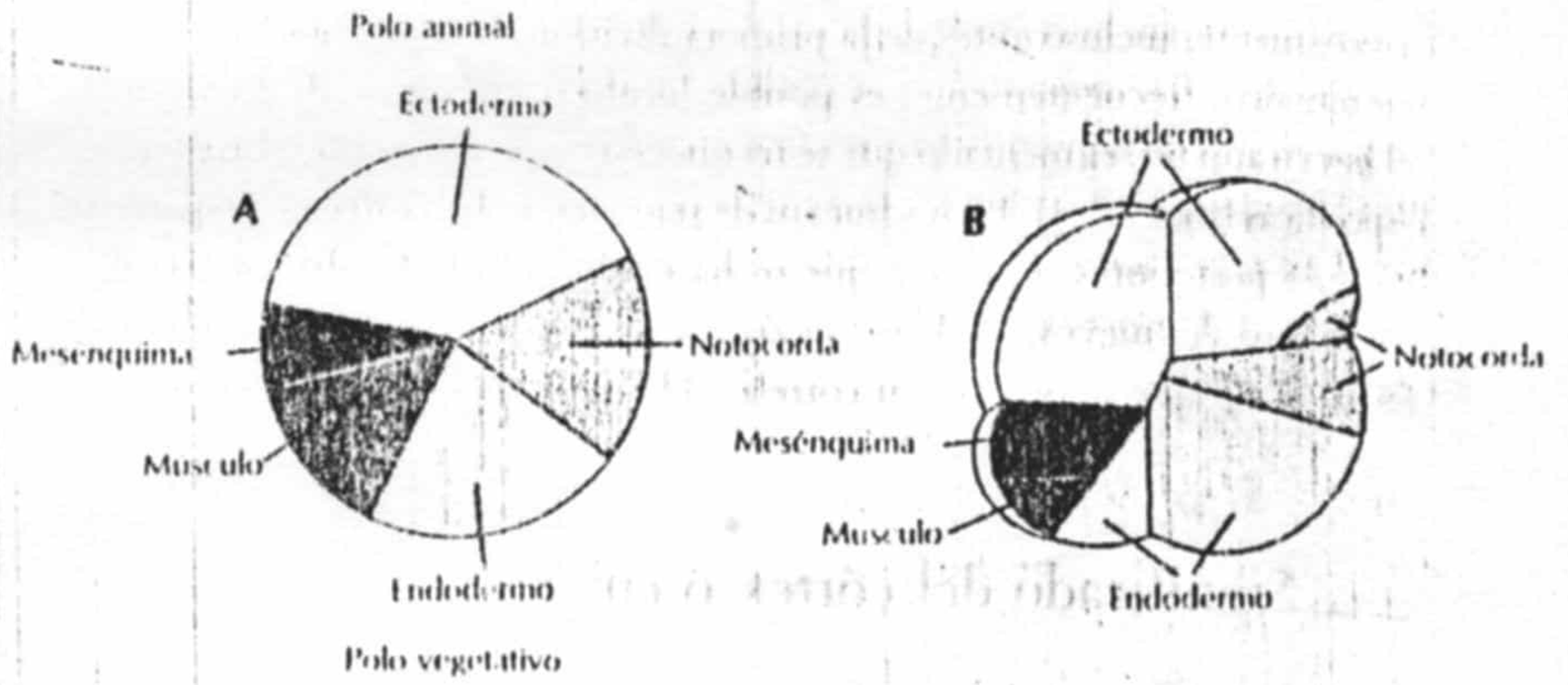


Figura 32-4

Separación de regiones morfogenéticas en, **A,** un huevo de ascidia (tunicado) y **B,** un embrión de ocho células. Este es un huevo en mosaico. Haciendo un diagrama de las regiones prospectivas de esta forma, veremos que es imposible un huevo de mamífero altamente regulado.

Experimentos de nucleación retardada

Otro tipo de experimentos que demuestran la importancia de las regiones específicas corticales del huevo fue llevada a cabo en 1938 por Hans Spemann, un embriólogo alemán. Spemann puso ligaduras de cabello humano alrededor de huevos de tritón (huevos de anfibio semejantes a los huevos de la rana) cuando estaban a punto de dividirse, los apretó hasta que estaban casi, pero no del todo, separados en dos mitades (fig. 32-5). El núcleo quedaba solamente en una mitad del huevo parcialmente dividido; el otro lado estaba anucleado, conteniendo solamente citoplasma. El huevo completó su primera división de segmentación solamente en el lado que contenía el núcleo; el lado anucleado permanecía sin dividirse. Eventualmente, cuando el lado nucleado se había dividido en 16 células, uno de los núcleos de la segmentación emigró atravesando el fino puente citoplásmico hasta el lado anucleado. Inmediatamente este lado empezó a dividirse.

Con las dos mitades del embrión conteniendo núcleos, Spemann estiró la fina ligadura separando las dos mitades del embrión. A continuación observó su desarrollo. Generalmente resultaron dos embriones completos. Aunque un embrión poseía solamente 1/16 del material nuclear original, y el otro contenía 15/16, ambos se desarro-

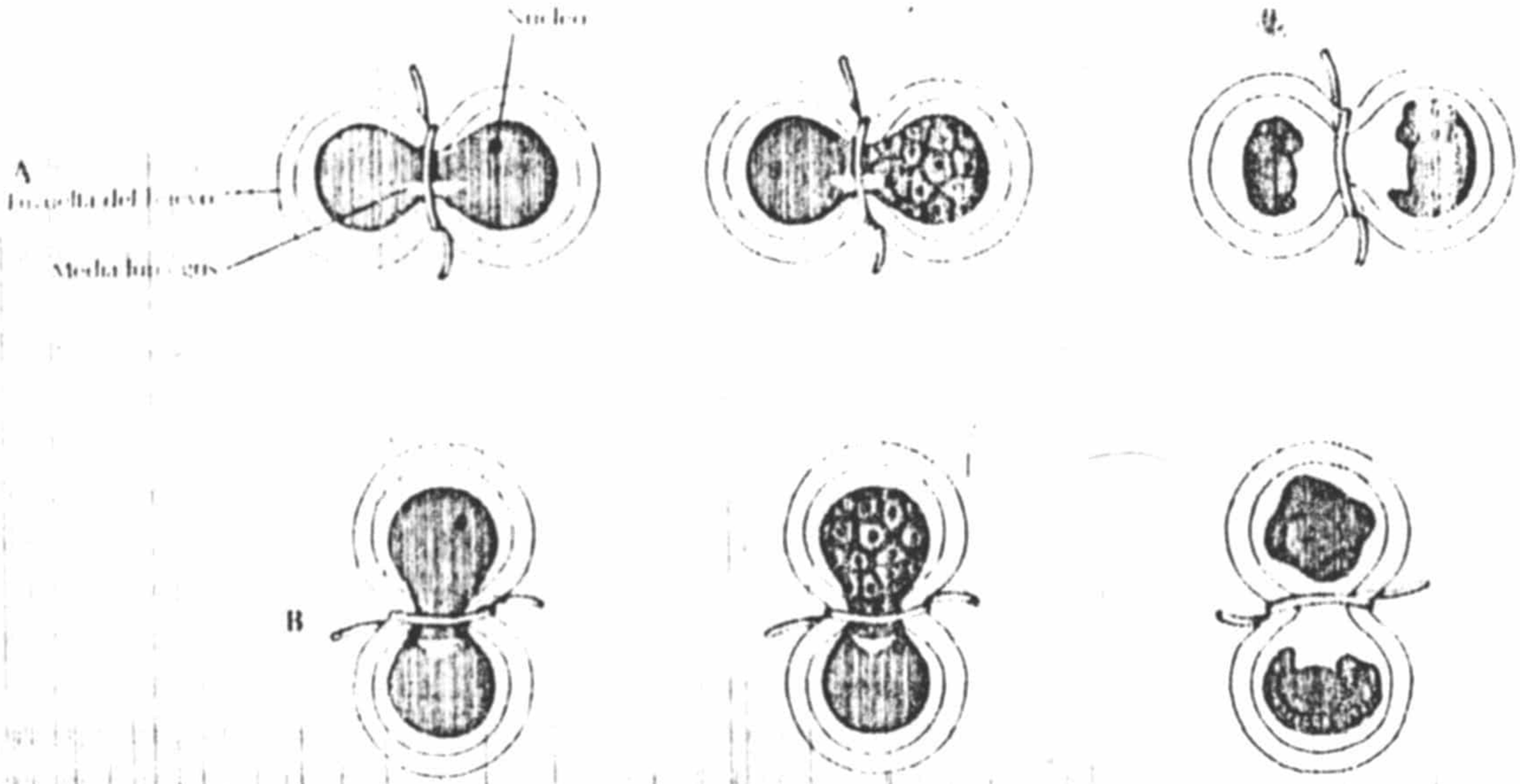


Figura 32-5

Experimentos de Spemann de un desplazamiento nuclear. Fueron preparados dos tipos de experimentos. **A,** Se usó una ligadura con un cabello para dividir parcialmente un huevo fecundado no segmentado de un reptil. Ambos lados contienen parte de la media luna gris. El lado nucleado solamente se segmenta hasta que un núcleo procedente de este lado cruza el puente citoplásmico, entonces ambos lados completan la segmentación y forman dos embriones completos. **B,** La ligadura de cabello se colocó de modo que el núcleo y la media luna gris estuvieran completamente separadas. El lugar carente de media luna gris se convirtió en una pieza no organizada de un tejido de relleno; el otro lado se desarrolló normalmente.

llaron normalmente. El embrión con 1/16 era inicialmente más pequeño, pero alcanzó su tamaño en alrededor de 140 días. Esto demostraba que cada núcleo de las 16 células embrionarias contenía una serie completa de genes; todos eran equivalentes.

Sin embargo, a veces, Spemann observó que la mitad nucleada del embrión se desarrollaba solamente en una especie de esfera anormal de un tejido gelatinoso, aunque la mitad que recibía el núcleo retardado se desarrollaba normalmente. ¿Por qué el embrión más generosamente provisto de 15/16 falla en su desarrollo mientras que el más pequeño con sólo 1/16 puede vivir? La explicación, según Spemann descubrió, depende de la posición de la **media luna gris,** un área libre de pigmentos sobre la superficie del huevo. En los huevos de los anfibios la media luna gris se forma en el momento de la fecundación y determina el plano de simetría bilateral del animal futuro. Si una mitad del embrión constreñido aparece en alguna parte de la media luna gris, no podrá desarrollarse.

Obviamente, entonces, deben estar implicadas las desigualdades citoplásmicas. El córtex del huevo en el área de la media luna creciente contiene sustancias que son esenciales para el desarrollo normal. Así, mientras que todos los núcleos de las 16 células del embrión son equivalentes, siendo cada una capaz de llevar a cabo un desarrollo completo, es claro que el citoplasma circundante es crucial para la expresión nuclear. Los núcleos son todos iguales, pero el citoplasma (o córtex) que rodea el embrión no es todo igual. De algún modo son regiones químicamente diferentes del huevo, creadas durante la formación del óvulo (ovogénesis), que se separan en células específicas durante las primeras segmentaciones. Así pues, aunque todos los núcleos contengan la misma información, las sustancias citoplásmicas que los rodean determinan qué parte del genoma será expresada y cuál no (ver principio 24, pág. 20).

EL PROBLEMA DE LA DIFERENCIACION

La corteza, o córtex ovular, contiene la fuerza primaria orientadora para el comienzo del desarrollo (segmentación y formación de la blástula), y las actividades de síntesis durante este período son mantenidas por los ácidos nucleicos y reservas depositadas en el citoplasma ovular *antes* de la fecundación. Sin embargo, la continuación de la diferenciación pasado el estado de blástula requiere la utilización de la información genética de los cromosomas nucleares. Hay una considerable cantidad de pruebas de

que esto es así. Si el núcleo materno es eliminado en un huevo de rana activado pero no fecundado, el óvulo anucleado puede dividirse más o menos normalmente, pero se detendrá al principio de la gastrulación, cuando se requiere la información nuclear.

Se han efectuado experimentos de **hibridación** también, en los cuales el núcleo materno se ha sacado del óvulo mediante microcirugía, inmediatamente después de que el huevo haya sido fecundado, pero antes de que los pronúcleos hayan tenido tiempo de unirse. Tal zigoto, llamado **androgenogónico,** contiene el citoplasma *materno* y el núcleo *paterno* (espermatozoide). El huevo puede segmentarse hasta el estado de blástula normalmente; si bien puede llegar al estado de blástula, ello depende de la compatibilidad del espermatozoide con el material citoplásmico. (Blástula y gástrula son descritas en el cap. 2, págs. 29-32.) Si el huevo fue fecundado por un espermatozoide de la misma especie, se desarrolla como renacuajo haploide (pero normal). Si ha sido fecundado por un espermatozoide de una especie estrechamente relacionada, puede desarrollarse hasta el estado de néurula antes de que se detenga el desarrollo. Si es fecundado por una especie relativamente distante, su desarrollo se detendrá en el estado de blástula o al principio de la gástrula. Estas diferencias se explican como variados grados de incompatibilidades inmunológicas que aparecen cuando los genes paternos (espermatozoides) van a codificar las proteínas del embrión. El espermatozoide más distante, en el sentido taxonómico, es el que produce la mayor incompatibilidad y la detención más temprana en el desarrollo.

Finalmente, la prueba más directa de que los genes nucleares se activan en el momento o muy poco antes de la gastrulación es que la producción del ARN mensajero aumenta enormemente en este momento, seguido de la producción de ARN transferente y ribosómico. Esto se ha podido demostrar usando precursores del ARN marcados radiactivamente.

Dos científicos de Oxford, J. B. Gurdon y R. Laskey, han sido capaces de obtener una rana normal, adulta y fecunda a partir de un huevo no fecundado que contenía el núcleo de una célula intestinal diferenciada de un renacuajo. La técnica que usaron ha sido desarrollada por R. Briggs y T. J. King de la Universidad de Indiana en 1952. Usando pequeñísimas agujas de vidrio, lograron sacar el núcleo de un óvulo y reemplazarlo por el núcleo de una célula completamente diferenciada. Estos experimentos tienen un gran significado porque demuestran que una célula, o preferentemente el núcleo de una célula, puede forzarse a volver atrás de su estado especializado y, de nuevo, ser capaz de disponer de su información genética total.

Expresión génica

La gastrulación es un tiempo crítico de movimientos celulares ordenados e integrados. Por procesos de plegamiento (invaginación y evaginación) que separan una simple capa epitelial y por procesos de escisión (de laminación) que separan múltiples capas, quedarán formadas las tres capas germinales prospectivas —ectodermo, mesodermo y endodermo—. Esto es seguido de una rápida diferenciación, primero de las capas germinales rudimentarias, y después funcionales, más tarde de los tejidos y órganos.

Al diferenciarse las células, es evidente que solamente van a usar parte de las instrucciones que contiene su núcleo. Las células que se diferencian en una glándula tiroides no están afectadas por la parte del genoma que codifica el músculo estriado, por ejemplo. Los genes que no son necesarios de alguna manera están desconectados. No se han destruido, sin embargo, puesto que un núcleo procedente de una célula en un estado avanzado de desarrollo trasplantado a un óvulo cuyo núcleo haya sido eliminado puede realizar el desarrollo de un organismo completo (véase nota marginal).

El problema básico es la **expresión génica.** ¿Qué es lo que determina que un blastómero dado entre, digamos, 100 células, pueda diferenciarse en músculo, o piel, o glándula tiroides? Presumiblemente, los genes responsables del desarrollo de una glándula tiroides pueden construir una serie activada por el ambiente químico que se encuentra *sólo* en la región de la futura glándula tiroides. Pero ¿cómo puede crearse un ambiente químico único a no ser que alguna acción génica *previa* haga la región del tiroides diferente a la del resto del cuerpo? Igualmente esta más precoz acción génica debe haber sido expresada en un único ambiente químico, ya que, de no ser así, se podrían formar por todo el cuerpo otras glándulas tiroides.

Este tipo de argumento rápidamente nos retrotrae al mismo huevo fecundado. Si los genes son los mismos en todos los núcleos del embrión precoz, la única forma en que pueden desarrollarse diferencias es a través de la interacción entre estos núcleos y el citoplasma circundante. Ya hemos visto que la polaridad básica del huevo y las cualidades organizadoras del córtex ovular proporcionan una primera unidad para tales interacciones.

Hagamos un breve resumen de lo que sabemos por ahora de la transmisión de la información genética. La información genética está codificada en la secuencia de nucleotidos de las secuencias de ADN (ver principio 18, pág. 18). El ADN sirve como molde para la síntesis del ARN mensajero en el núcleo. Este mensajero entonces emigra fuera del núcleo a través de sus poros llegando al citoplasma, donde se une a un ribosoma. Aquí el mensajero sirve como molde para la síntesis de proteínas específicas (ver principio 19, pág. 18). De esta manera, las proteínas citoplásmicas que se forman pueden ser específicas para la célula.

Datos evidentes sugieren que al principio del desarrollo la mayor parte de los genes nucleares están inactivos. Solamente se producen pequeñas cantidades de ARN mensajero sobre el molde de ADN. A medida que avanza el desarrollo aparecen nuevas proteínas citoplásmicas, lo que indica que más ADN génico está produciendo ARN mensajero. Evidentemente diferentes genes están activados (o «desinhibidos») en diferentes partes del joven embrión, y esta actividad génica diferencial es responsable de la diferenciación embrionaria.

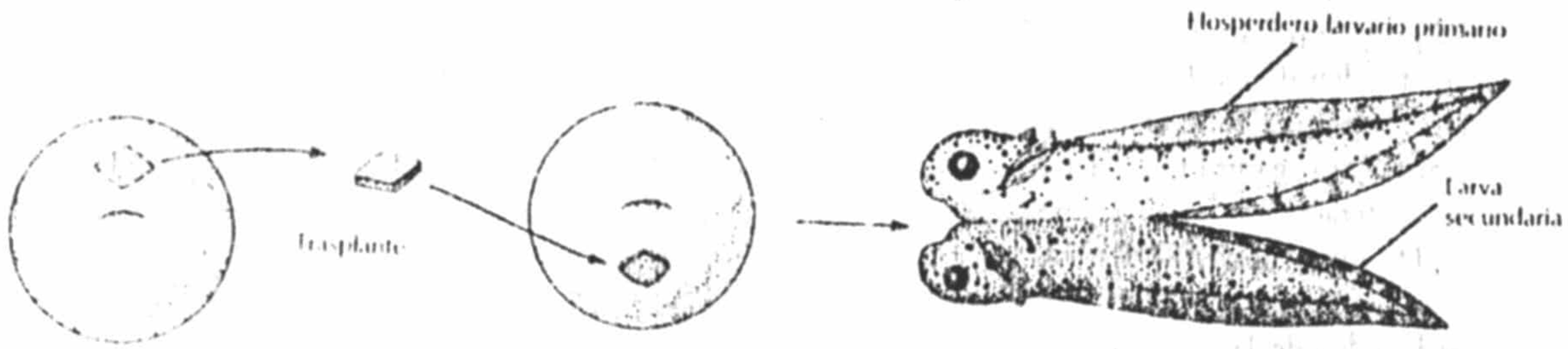
¿Cuál es el mecanismo por el que los genes están inhibidos y después desinhibidos en momentos específicos durante el desarrollo? Nosotros hoy por hoy no lo sabemos. Cualquiera que sea el mecanismo, parece cierto que los tipos de citoplasma presentes en las diferentes células determinan qué genes van a entrar en acción. Las interacciones nucleocitoplasmáticas forman la base de la diferenciación organizada de tejidos que caracteriza el desarrollo animal.

Inductores y organizadores embrionarios

La inducción embrionaria es un fenómeno ampliamente difundido en el desarrollo. Consiste en la capacidad de un tejido para sugerir una respuesta específica en la formación de otro tejido. Los experimentos clásicos fueron realizados en 1924 por Hans Spemann y Hilde Mangold. Cuando una parte del reborde del blastoporo dorsal de una gástrula de salamandra se transplanta a una porción ventral lateral de otra gástrula de salamandra, se invagina y desarrolla una notocorda y somitas musculares. Tambien inducen al ectodermo del *huésped* para formar el tubo neural. Eventualmente, se desarrolla un sistema completo de órganos donde se colocó el injerto, y crece un embrión secundario casi completo (fig. 32-6). Este ser estará compuesto en parte de tejido injertado y en parte de tejido inducido del huésped.

Pronto se encontró que *sólo* injertos del reborde dorsal del blastoporo son capaces de inducir la formación de un embrión secundario completo o casi completo. Esta área corresponde presumiblemente a áreas del notocordo, somitas musculares y placa precordal. Y también se ha encontrado que solamente el ectodermo del huésped puede desarrollar un sistema nervioso en el injerto, y que la capacidad reactiva es máxima en el estado precoz de gástrula y declina cuando el embrión recipiendario es más viejo.

Spemann llamó al área del reborde dorsal **organizador primario,** puesto que ésta era la única región capaz de inducir el desarrollo de un embrión completo en el huésped. Esta región puede localizarse detrás de la media luna gris de un huevo fecundado no dividido; es un área cortical que, como se ha visto, es esencial en la dirección del desarrollo precoz del embrión anfibio (fig. 32-5). Se han descubierto



Región del labio blastoporal superior que se extrae de un embrión de salamandra

Trasplante injertado en el flanco de otro embrión de salamandra

El trasplante no sólo conduce a la diferenciación de un esqueleto y musculatura (tal como formaría normalmente), sino que induce también en los tejidos larvarios del hospedero estructuras adicionales (sistema nervioso, riñón, intestino, etc.) necesarias para formar un embrión secundario completo

Figura 32-6

El famoso experimento del «organizador» de Spemann.

otros muchos ejemplos de inducción embrionaria tanto en anfibios, material favorito de estudio, como en otras especies de vertebrados e invertebrados.

Los experimentos para descubrir la naturaleza del inductor han tenido mucho menos éxito. Los embriólogos se desanimaron al encontrar que una gran cantidad de sustancias animales desnaturalizadas pueden causar respuestas inductivas. Obviamente, el injerto del reborde dorsal no «organiza» una diferenciación particular; más bien provoca una respuesta que ya era parte de la capacidad total de desarrollo y de probabilidades del tejido inducido. El inductor parece jugar un papel permisivo más que instructivo al proporcionar un ambiente favorable en el que el tejido estimulado descargue una respuesta preprogramada.

En el desarrollo normal, la inducción actúa por contacto célula-célula. Sin embargo, puede ser que no siempre necesite el contacto célula-célula porque, cuando se cultivan a la vez pequeñas partes de inductores y tejidos capaces de respuesta, pero que estén separados entre sí por un filtro de nitrocelulosa, también se produce la inducción. La sustancia inductora puede ser una señal química que se difunde a través de los poros del filtro para alcanzar al tejido capaz de respuesta.

Generalmente un tejido que se ha diferenciado actúa como inductor de otro adyacente indiferenciado. La medida del tiempo es importante. Una vez que un inductor primario pone en marcha un patrón específico de desarrollo en un tejido, le siguen numerosos inductores secundarios. Lo que resulta es un patrón secuencial de desarrollo que implica no sólo a inductores si no también a movimientos celulares, cambios en las propiedades adhesivas de la célula y proliferación celular. Este es el porqué los patrones de desarrollo son tan difíciles de desenmarañar. No hay un panel de control general que dirija el desarrollo, sino más bien una secuencia de patrones locales en los que cada paso en el desarrollo es una subunidad del otro.

La naturaleza química de los inductores no se conoce todavía. A pesar del enorme esfuerzo de investigación que se ha dedicado a la inducción, el fenómeno permanece tan resistente a los desvelos experimentales, que los mismos embriólogos se consideran hoy mucho menos perspicaces en la cuestión que lo fueron sus antecesores hace medio siglo. Y, en efecto, los experimentos de inducción de Spemann al demostrar que era requisito necesario un paso en el desarrollo para el paso siguiente, estuvieron entre los más importantes hallazgos de la embriología experimental.

AMNIOTAS Y HUEVO AMNIOTICO

Los reptiles, aves y mamíferos forman un agrupamiento natural de vertebrados que se distinguen por tener un huevo amniótico. Se les llama **amniotas,** significando que

desarrollan un amnio, una de las membranas extraembrionarias que hacen que el desarrollo de estas formas sea único entre los animales.

Siendo los embriones seres vivos en rápido crecimiento, tienen las mismas necesidades animales básicas que los adultos —alimentos, energía, oxígeno y eliminación de desechos—. Para los embriones de la mayor parte de los invertebrados que se desarrollan en el medio externo, el intercambio gaseoso es una simple cuestión de difusión directa. El huevo puede contener sólo el vitelo suficiente para sustentar al embrión hasta el momento de nacer, cuando pueda empezar a alimentarse por sí mismo. Después de la eclosión, el embrión (ahora llamado **larva** natatoria) tiene que vivir por sí mismo.

El vitelo incluido en un saco membranoso llamado **saco vitelino** es una notable estructura de todos los embriones de peces (fig. 32-1). El vitelo se usa gradualmente a medida que el embrión crece; el saco de vitelo de los tiburones queda, finalmente, incluido dentro del cuerpo del embrión. La masa de vitelo es una estructura **extraembrionaria,** puesto que no es realmente una parte del embrión propiamente dicho, y el saco vitelino es una **membrana extraembrionaria.** Los huevos de aves y reptiles están también provistos de una gran cantidad de vitelo para soportar el desarrollo. En las aves (desarrollo directo), el vitelo alcanza relativamente proporciones masivas, puesto que debe alimentar a un pájaro recién nacido en un estado mucho más avanzado de desarrollo al nacimiento que la larva de pez.

Al abandonar la vida acuática por la aérea, los primeros animales terrestres tuvieron que adquirir un huevo complejo que contuviese un sistema completo de supervivencia. Entonces apareció el **huevo amniótico,** preparado para proteger y mantener el desarrollo del embrion en el medio terrestre seco. Además del **saco vitelino** que contiene el alimento, hay otros tres sacos membranosos: **amnio, corion y alantoides.** Se consideran todos ellos membranas extraembrionales porque son estructuras accesorias que se desarrollan después de formado el cuerpo del embrión y son descartadas cuando nace éste. (Debemos notar que el amnio es solamente una de las cuatro membranas extraembrionarias, y el huevo «amniótico» también podría ser llamado huevo «coriónico» o huevo «alantoídico».)

El **amnio** es un saco lleno de fluido que incluye al embrión y le proporciona un acuario particular para su desarrollo (fig. 32-7). Flotando libremente en este medio acuático, el embrión queda perfectamente protegido de choques y de adherencias. La evolución de esta estructura, de la que toma el nombre este tipo de huevo, fue crucial para el éxito de la vida terrestre.

La **alantoides,** otro componente en el sistema de soporte de los embriones de animales terrestres, es una bolsa que se forma a partir del intestino posterior del embrión (fig. 32-7). Recoge los desechos del metabolismo (principalmente ácido úrico). Al nacer, el animal rompe su conexión con la alantoides, sale de ella y la abandona después dentro de la cáscara.

El **corion** (tambien llamado **serosa**) es la más externa de las membranas extraembrionarias y envuelve al resto del sistema embrionario. Yace inmediatamente debajo de la cáscara (fig. 32 7). A medida que crece el embrión y necesita mayor cantidad de oxigeno, la alantoides y corion se unen y forman una **membrana corioalantoidea.** Esta membrana doble está provista de una rica red vascular conectada a la circulación del embrión, Situada inmediatamente debajo de la capa porosa, la membrana corioalantoidea actúa como un pulmón provisional a través del cual se produce el libre intercambio de gases, anhídrido carbónico y oxígeno. Aunque la naturaleza no lo haya planificado para esto, la membrana corioalantoidea del huevo de gallina se ha usado ampliamente por generaciones de embriólogos experimentales como un lugar de cultivo de tejidos de pollo y de mamíferos.

La gran importancia del huevo amniótico para el establecimiento de la vida terres-

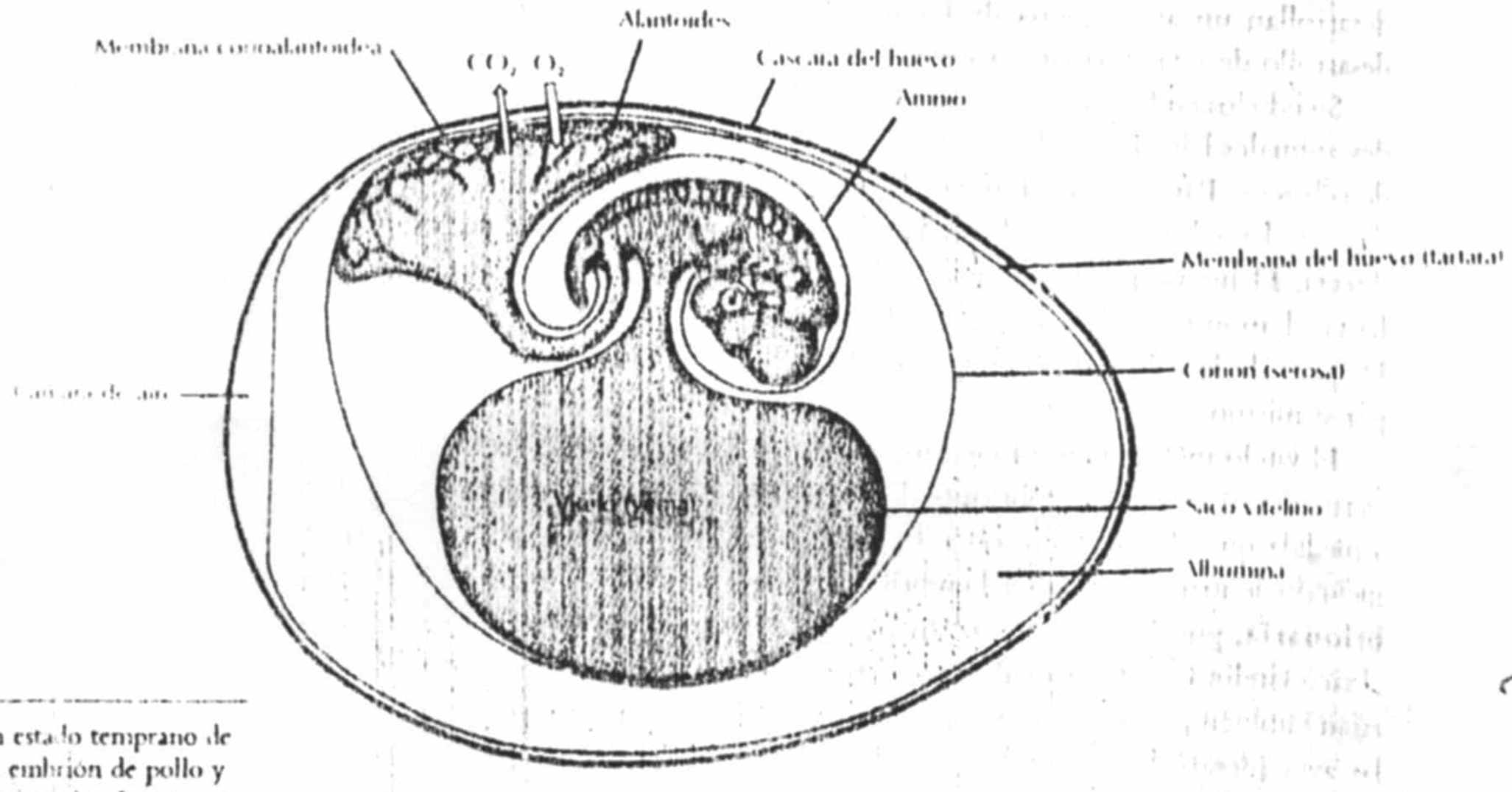


Figura 32-7

Huevo amniótico en un estado temprano de desarrollo mostrando un embrión de pollo y sus membranas extraembrionarias. La cáscara porosa permite el intercambio gaseoso de oxígeno y anhídrido carbónico. No se muestran los canales circulatorios del cuerpo del embrión a la alantoides y al saco vitelino.

tre no puede dejar de ponerse de manifiesto. Los anfibios tienen que volver al agua para poner sus huevos. Pero los reptiles, incluso antes de que alcanzaran la tierra, lograron el huevo amniótico con su ambiente acuático encerrado por una cubierta o cáscara externa. Protegidos de la desecación y provistos de vitelo, tales huevos pudieron ser puestos en la tierra seca, lejos del agua. Los reptiles fueron pues liberados de la vida acuática, y se convirtieron en los primeros tetrápodos terrestres verdaderos.

Por lo tanto, el acto sexual mismo tiene que modificarse, puesto que es necesario que sea fecundado el óvulo *antes* de que se forme la cáscara que lo envuelve, si es que ésta se forma. Así pues, el macho introduce el líquido espermático en el tracto femenino, de modo que el espermatozoide pueda alcanzar al óvulo antes de que éste pase por el lugar del oviducto donde se segrega la cáscara.

DESARROLLO HUMANO

El huevo amniótico, con todas sus virtudes, tiene un defecto básico; colocado en un nido se convierte en un exquisito alimento de otros animales. Este inconveniente fue solventado por los mamíferos que encontraron la mejor solución para el desarrollo del ser que comienza: permitieron al embrión crecer dentro de los confines protectores del cuerpo materno. De ello han resultado modificaciones importantes en el desarrollo de los mamíferos en comparación con otros vertebrados. Los mamíferos primitivos evolucionaron a partir de reptiles primitivos y eran ovíparos. Incluso hoy los mamíferos más primitivos, los monotremas (por ejemplo, los ornitorrincos y equidnas), ponen huevos con mucho vitelo que se parecen mucho a los huevos de las aves. En los marsupiales (mamíferos con marsupio o bolsa marsupial como la zarigüeya y el canguro), los embriones se desarrollan durante un tiempo dentro del útero materno; pero estos embriones no «enraizan» en la pared uterina, como hacen los embriones de los mamíferos más evolucionados o **mamíferos placentarios,** y por tanto reciben muy poca alimentación dentro de la madre. La cría de marsupial nace aún inmadura y tiene que ser alimentada y albergada en una bolsa de la pared ventral.

Los demás mamíferos, los placentarios, alimentan sus crías en el útero por medio de una **placenta.**

El primer desarrollo del embrión humano

Los huevos de todos los mamíferos placentarios, aunque proporcionalmente enormes a escala celular, son pequeños para el tamaño de los huevos. El huevo humano tiene un diámetro de aproximadamente 0,1 mm y es difícilmente visible a simple vista. Contiene poco vitelo. Después de la fecundación en el oviducto, el huevo en segmentación empieza a los cinco días su trayecto bajando por el oviducto hacia el útero, empujado por la combinación de la acción de los cilios y de peristalsis muscular. La segmentación es muy lenta: necesita 24 horas para la primera segmentación y diez a 12 horas para cada división subsiguiente. Como término de comparación, el huevo de la rana se divide una vez cada hora. La segmentación produce una pequeña esfera de 20 a 30 células (llamada la mórula) dentro de la que aparece una cavidad llena de fluido, la cavidad de **segmentación** (fig. 32-8). Esta cavidad es comparable al blastocele del huevo de la rana. El embrión ahora se llama **blastocisto.**

En este momento del desarrollo, el embrión mamífero se separa radicalmente del de los otros vertebrados inferiores. Una masa de células, llamada **masa celular interna,** se desarrolla sobre un lado de la capa periférica celular, o **trofoblasto,** (fig. 32-8). La masa celular interna forma el embrión, mientras que el trofoblasto circundante forma la placenta. Cuando el blastocisto tiene aproximadamente seis días y está formado por unas 100 células, toma contacto y se implanta en el endometrio uterino (fig. 32-9). Se sabe muy poco de las fuerzas que determinan la implantación, o por qué, incidentalmente, el dispositivo intrauterino para el control de la natalidad es tan efectivo para evitar la implantación. Al hacerse el contacto, las células del trofoblasto proliferan rápidamente y producen enzimas que rompen el epitelio del endometrio uterino. Esto permite que el blastocisto se hunda en él. Durante 11 o 12 días, el blastocisto, totalmente incluido, ha erosionado las paredes de los capilares y pequeñas arteriolas; con esto se forma una laguna sanguínea que baña al embrión. Al principio, el diminuto embtión extrae alimentos que necesita por difusión directa a partir de la sangre que le rodea. Pero pronto se desarrolla una estructura notable fetal-materna, la **placenta,** para asumir estas funciones de intercambio.

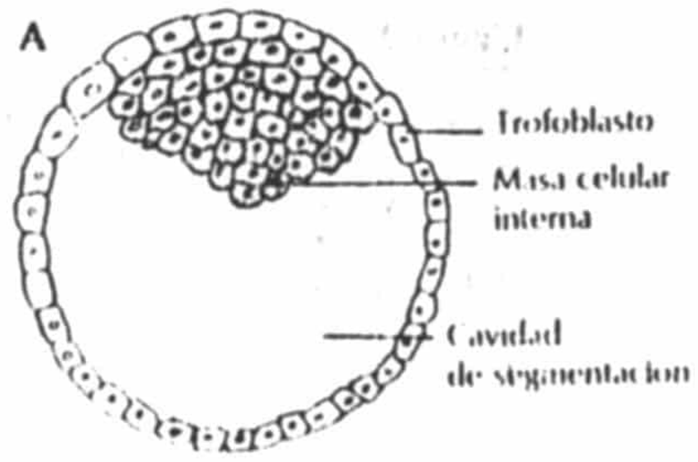


Figura 32-8

Desarrollo temprano de un embtión humano. **A,** Blastocisto de aproximadamente siete días. El trofoblasto da lugar al corion que más tarde formará parte de la placenta; la masa celular interna vendrá a ser el embrión. **B,** Blastocisto al cabo de unos 15 días. Nótese la cavidad amniótica y el saco vitelino; se han desarrollado las vellosidades primarias del corion para empezar la formación de la placenta.

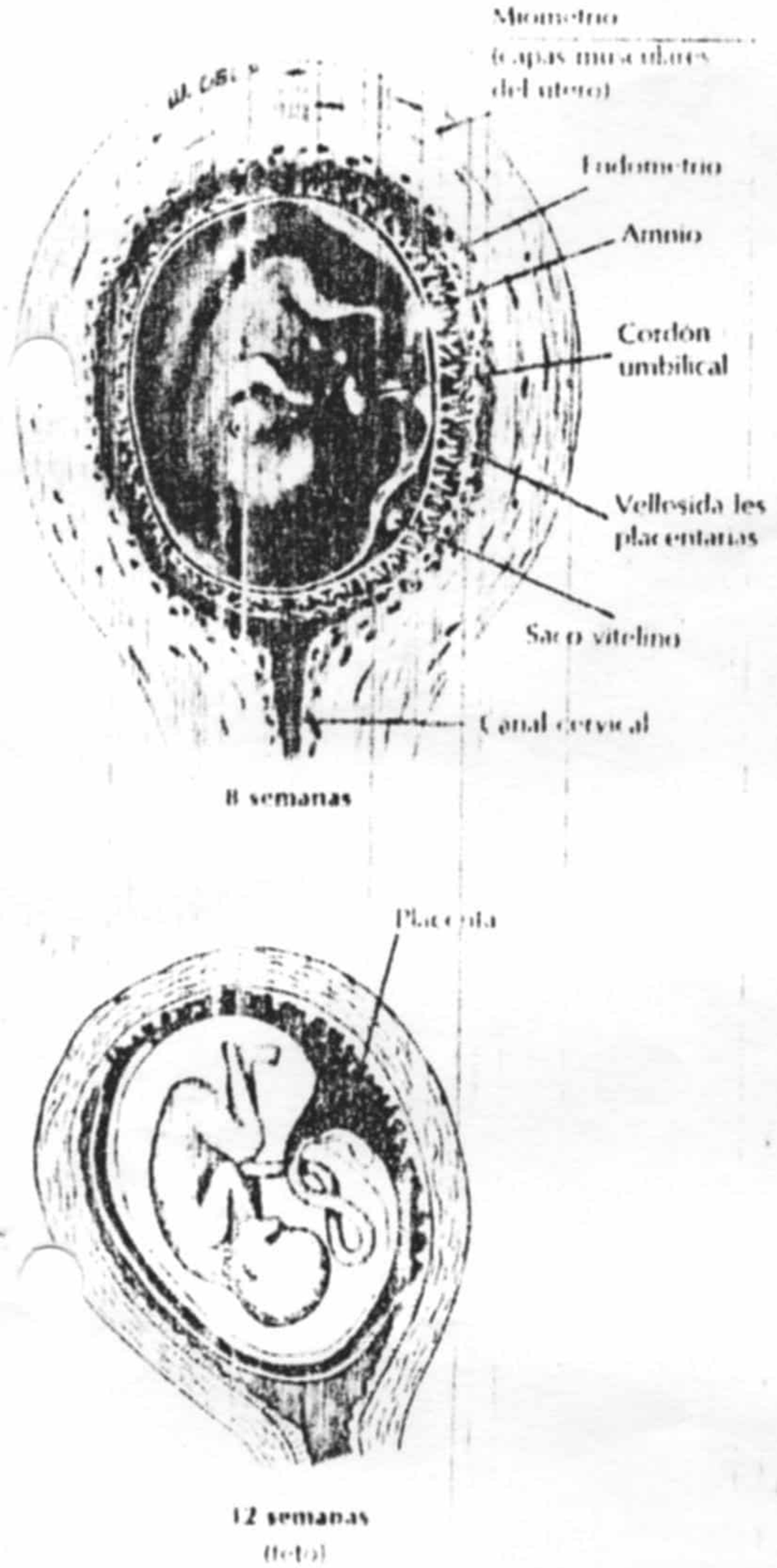
Placenta

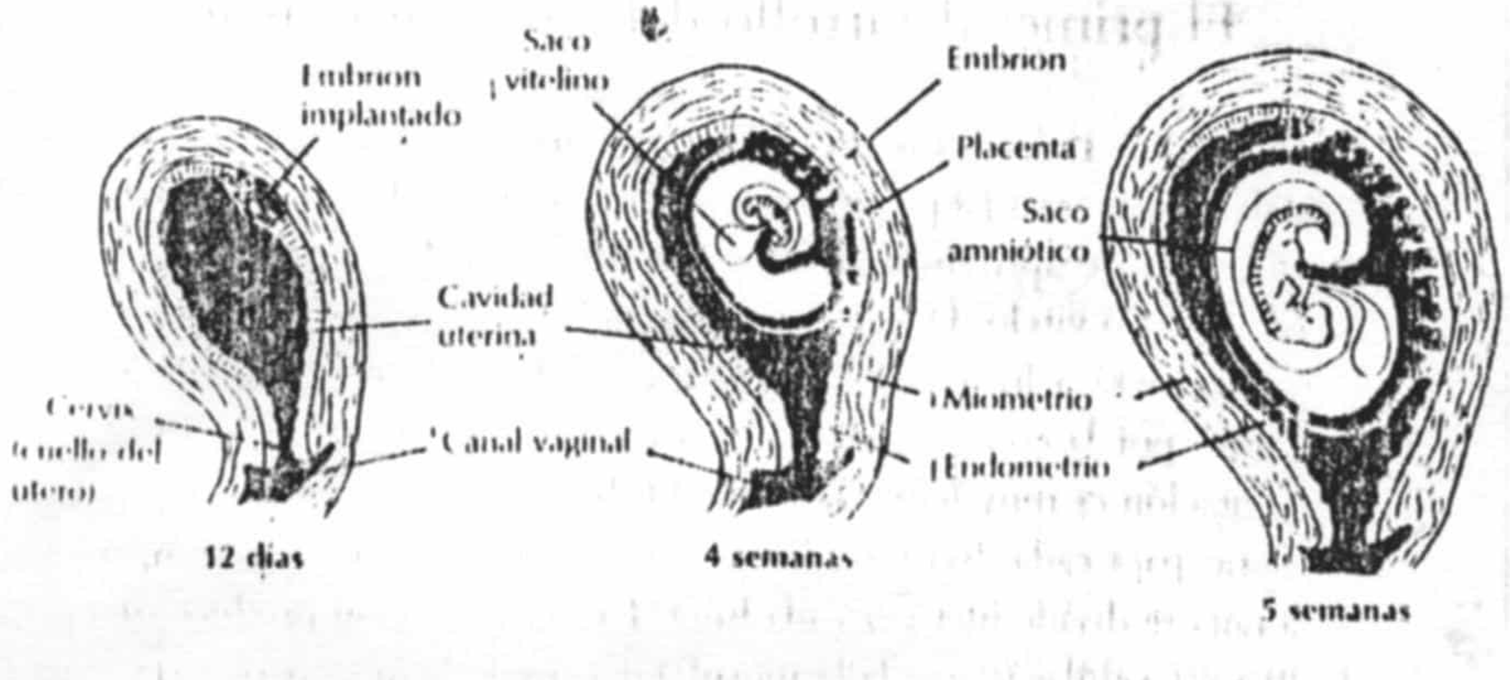
La placenta es una maravilla de ingeniería biológica. Sirviendo de pulmón provisional, intestino y riñón del embrión, ejecuta actividades selectivas elaboradas sin permitir jamás que la sangre fetal y materna se mezclen (una muy pequeña cantidad de sangre fetal puede escapar regularmente al sistema circulatorio materno sin causar daño). La placenta permite la entrada de alimento, vitaminas y oxígeno, y la salida de dióxido de carbono y desechos metabólicos. Su acción es altamente selectiva; permite entrar a unas sustancias que son químicamente muy similares a otras que rechaza.

Las dos circulaciones están separadas físicamente en la placenta por una membrana extraordinariamente fina (en algunas partes tiene un grosor de sólo 2 micrómetros), y a través de ella se transfieren los materiales mediante un intercambio difusivo. La transferencia se realiza a través de miles de finísimas proyecciones digitiformes, llamadas **vellosidades coriónicas,** que se forman a partir del corion originario (figura 32-9). Estas proyecciones se hunden a modo de raíces en el endometrio uterino después de que se haya implantado el embrión. A medida que se produce el crecimiento y las necesidades embrionarias de alimento e intercambio de gases aumentan, la gran proliferación de vellosidades en la placenta invade ampliamente toda la superficie. Aunque la placenta humana de un feto llegado a término mida sólo 18 cm de

Figura 32-9

Desarrollo de un embrión humano desde los 12 días a las 12 semanas. El embrión de ocho semanas y el útero se han dibujado a su tamaño real. A medida que el embrión crece, la placenta se transforma en una estructura discoidal adherida a un lado del útero. Nótese el saco vitelino va vestigial.





diámetro, su superficie absorbente total es aproximadamente de 13 m^2 —50 veces la superficie de la piel en el niño recién nacido.

Dado que el embrión mamífero está protegido y alimentado por la placenta, ¿qué ocurre con las diferentes membranas embrionarias del huevo amniótico cuyas funciones no son ya necesarias ahora? Sorprendentemente quizá, todas esas membranas especiales siguen existiendo aunque deban servir a una función nueva. El saco vitelino persiste, y durante la primera parte del desarrollo es la fuente de linfocitos que posteriormente emigran al bazo y al hígado (más tarde aún, emigran hacia la médula ósea), para originar el sistema inmunitario del cuerpo. El amnio permanece sin modificar, y es una cubierta acuática protectora en la que flota el embrión. Las otras dos membranas, alantoides y corion, han sido totalmente reestructuradas. La alantoides pronto deja de utilizarse como vejiga urinaria. En lugar de esto deviene el **cordón umbilical,** que relaciona física y funcionalmente al embrión con la placenta. El corion, por otro lado, forma la mayor parte de la placenta misma.

Una de las más intrigantes preguntas que plantea la placenta es ¿por qué no la rechazan los tejidos maternos? La placenta es el único transplante extraño o **exoinjerto** (transplantación homoplástica) que ha tenido éxito. Este (lo mismo que el embrión) es genéticamente extraño en el sentido de que consta de tejidos derivados no sólo de la madre sino también del padre. Podríamos pensar que fuera rechazada por el tejido uterino del mismo modo que un trozo de piel del niño sería rechazado por la madre del mismo niño cuando un cirujano intenta su transplante (pág. 609). La placenta de algún modo sortea el fenómeno del rechazo, un asunto del máximo interés para los inmunólogos que buscan varias vías para transplantar tejidos y órganos con éxito.

Formación de órganos y sistemas

El embarazo debe dividirse en cuatro fases: la primera, que dura seis o siete días, es el período de segmentación y formación del blastocisto, y termina cuando el blastocisto se implanta en el útero. La segunda fase, de aproximadamente dos semanas, es el período de gastrulación y formación de la placa neural. La tercera fase, el llamado **período embrionario,** es un período crucial y delicado de diferenciación de los primeros sistemas de órganos. Esta fase termina aproximadamente a las ocho semanas de embarazo. La última fase se conoce como **período fetal,** se caracteriza por el rápido crecimiento, cambios en las proporciones de las partes del cuerpo y final preparación para el nacimiento.

Durante la gastrulación se forman las tres capas germinales. Se diferencian, como ya se ha visto, primero en una masa celular primordial, y luego en órganos específicos y tejidos. Durante este proceso, las células de modo creciente se incorporan a direcciones específicas de diferenciación.

Derivados del ectodermo: formación del sistema nervioso y nervios

El encéfalo, médula espinal y casi todas las estructuras epiteliales del cuerpo derivan del ectodermo primitivo. Están entre los primeros órganos que aparecen. Inmediatamente sobre el notocordio, el **ectodermo** se hace grueso para formar la **placa neural** (fig. 32-10). Los bordes de esta placa sobresalen, se pliegan y se unen por encima formando un largo tubo: el **tubo neural.** Este tubo da lugar a la mayor parte del sistema nervioso: anteriormente se alarga y se diferencia en el encéfalo, nervios craneales y ojos; posteriormente forma la médula espinal y nervios motores. Los nervios sensitivos se forman de unas células especiales de la **cresta neural** que emigran antes de que el tubo neural se cierre.

¿Cómo se forman los miles de millones de axones en el cuerpo? ¿Qué es lo que dirige su formación? Los biólogos estuvieron intrigados con estas preguntas que no parecen tener fácil respuesta. Puesto que solamente un axón puede alcanzar más de 1 m de longitud (por ejemplo, los nervios motores que corren desde la médula hasta los dedos de los pies), parece imposible que una sola célula pueda alargarse de esta forma. Se pensó que la fibra nerviosa crece a partir de una serie de puentes protoplásmicos preformados a lo largo de su camino. La pregunta tuvo que esperar al desarrollo de uno de los más poderosos instrumentos de que disponen los biólogos, la técnica del cultivo de células.

En 1907, el embriólogo Ross G. Harrison descubrió el cultivo de neuroblastos vivos (células nerviosas embrionarias) durante semanas fuera del cuerpo, colocando un corte sobre una gota de linfa de rana pendiente de la parte inferior de un cubreobjetos. Observando el crecimiento por períodos de días, vio que cada célula nerviosa había crecido más que una simple célula. Así las fibras se extienden exteriormente, los materiales para el crecimiento fluyen del centro del axón hacia el extremo en crecimiento donde son incorporados en el nuevo protoplasma.

La segunda cuestión —¿qué es lo que dirige el crecimiento del nervio?— dista mucho de estar aclarada. Una opinión que se aceptó bien en 1940 fue la de que el crecimiento del cuerpo es un proceso difuso aleatorio. Se creyó que el sistema nervioso se formaba como un entramado equipotencial, o página en blanco, que podría más tarde adquirir forma para usarse en un sistema funcional. El sistema nervioso nos parece increíblemente complejo para pensar que las fibras nerviosas puedan encontrar su camino selectivamente con tantos destinos predeterminados. Sin embargo, parece que esto es exactamente lo que hacen. Trabajos recientes indican que cada uno de los miles de millones de axones nerviosos adquieren una ficha de identificación química que, de algún modo, lo dirige correctamente a lo largo de la vía adecuada. Hace muchos años, Harrison observó que un axón en formación terminaba en un «cono de crecimiento», que se extiende formando finos y numerosos filamentos (fig. 32-11). Estos están continuamente reconociendo y comprobando el entorno en todas las direcciones para guiar químicamente al nervio a su propio destino. Este sistema de indicadores químicos, que puede ser dirigido genéticamente, es precisamente un ejemplo de la precisión asombrosa que caracteriza al proceso completo de diferenciación.

La técnica de cultivo de tejidos desarrollada por Ross G. Harrison ahora se usa ampliamente por los científicos en todos los campos de la investigación biomédica activa, no solamente por los embriólogos. El gran impacto de la técnica se ha percibido solamente en estos últimos años. Harrison fue candidato dos veces a Premio Nobel (1917 y 1933), pero siempre fracasó y no se lo adjudicaron porque, irónicamente, se pensaba entonces que el método del cultivo de tejidos era «de un valor más bien limitado».

Derivados del endodermo: tubo digestivo y arcos branquiales persistentes

En el embrión de rana, el intestino primitivo aparece durante la gastrulación al formarse la cavidad interna, o **arquénteron.** A partir de esta cavidad endodérmica simple se desarrolla el revestimiento del tracto digestivo, de la faringe, de los pulmones, de la mayor parte del hígado y el páncreas, tiroides y paratiroides y el timo.

El **tubo digestivo** se forma a partir del intestino primitivo y constituye un reborde que sobresale del saco vitelino por crecimiento y repliegue de la pared del cuerpo

Figura 32-10

Desarrollo del tubo y cresta neurales a partir de la placa neural ectodérmica (sección transversal).

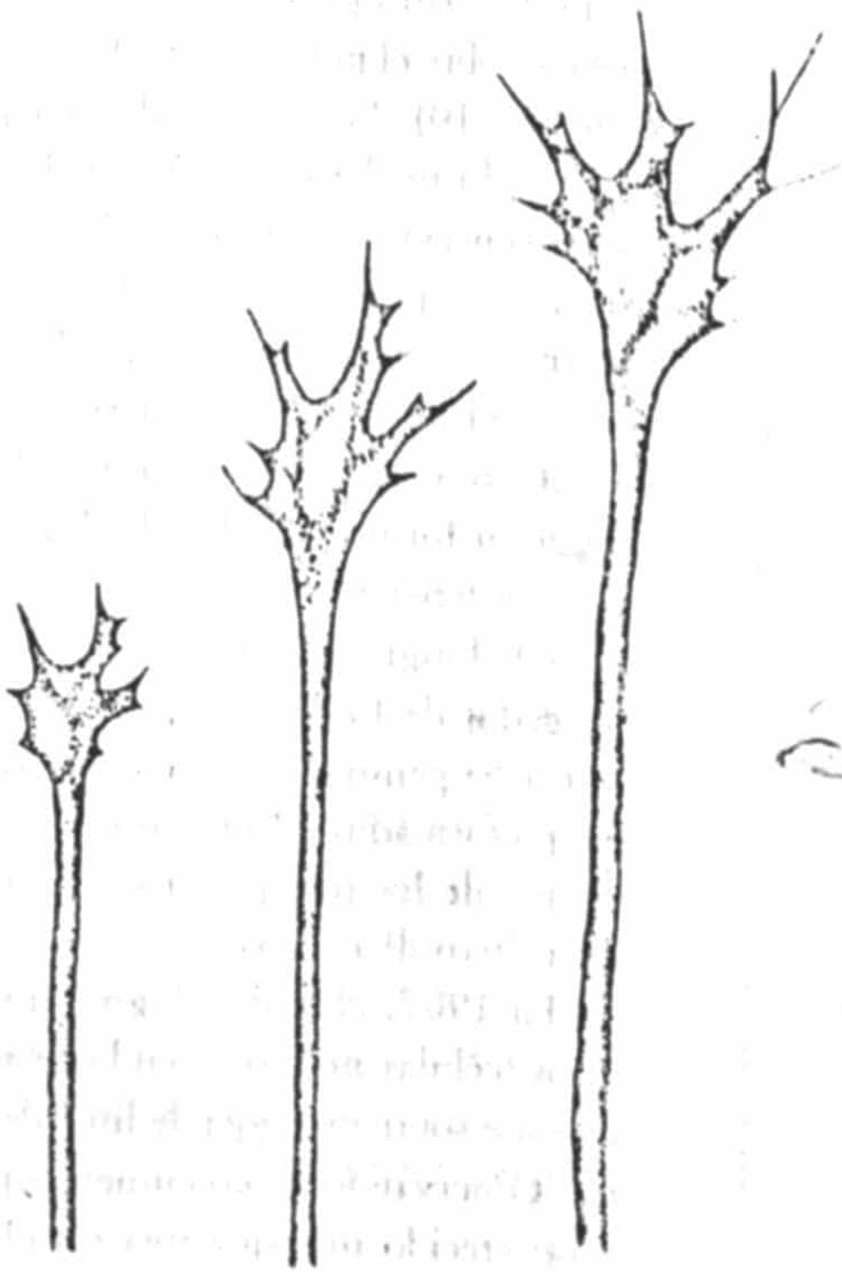


Figura 32-11

Cono de crecimiento en el extremo de un axón en alargamiento. Los materiales para el crecimiento fluyen del axón al cono de crecimiento, del cual se extienden numerosas formaciones pseudopodiales filiformes. Parece ser que éstas sirven como un sistema de guía de avance para el axón en desarrollo.

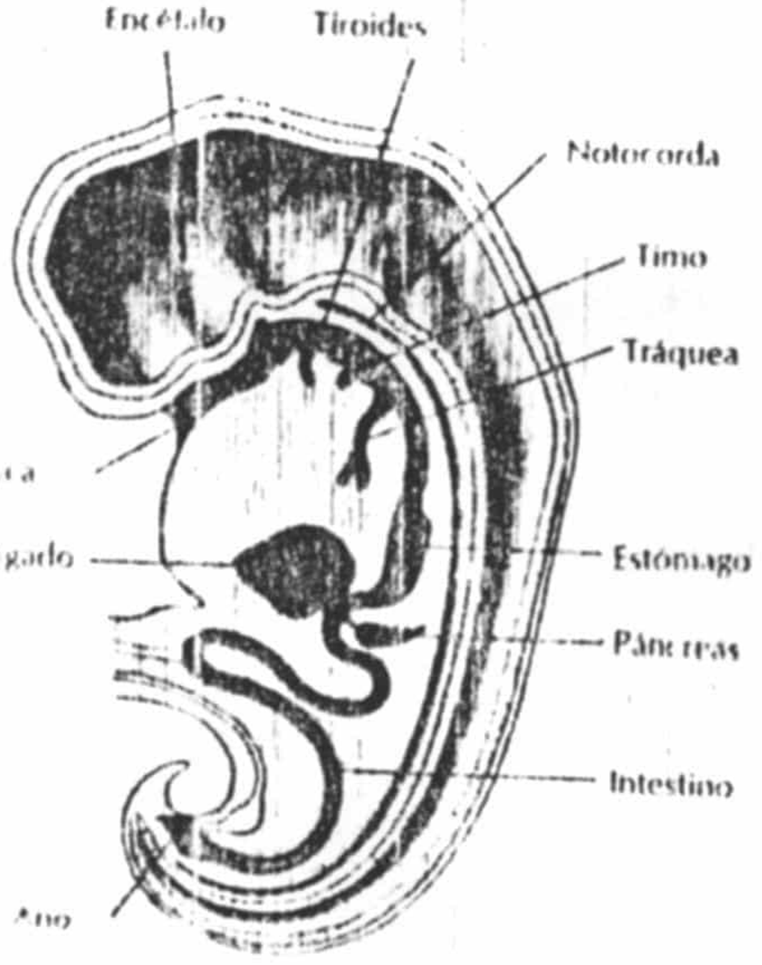


Figura 32-12

Derivados del tracto digestivo de un embrión humano.

(fig. 32-12). Los extremos de ese tubo abren al exterior y están revestidos de ectodermo, mientras que el resto del tubo lo está por el endodermo. Los **pulmones, hígado y páncreas** surgen del intestino anterior.

Entre los más intrigantes derivados del tracto digestivo se encuentran los arcos y bolsas faríngeos (branquiales), que aparecen en los estados embrionarios precoces de todos los vertebrados (fig. 32-13). En los peces, los arcos branquiales se desarrollan con branquias y estructuras que las soportan y que sirven como órganos respiratorios. Cuando los primitivos vertebrados se desplazaron a la tierra, las branquias no se podían usar para la respiración aérea y fueron reemplazadas por pulmones.

¿Por qué, entonces, persisten los arcos branquiales en los embriones de los vertebrados terrestres? Verdaderamente no para la conveniencia de los biólogos, quienes han usado éstas y otras estructuras embrionarias para reconstruir las líneas de descendencia de los vertebrados. Aunque los arcos branquiales no sirvan para la función respiratoria, permanecen tanto en los embriones como en los adultos de los vertebrados terrestres, como primordios necesarios para una gran variedad de otras estructuras. Por ejemplo, el primer arco y su bolsa recubierta de endodermo (el espacio entre dos arcos adyacentes) forman las mandíbulas superior e inferior y el oído interno de los vertebrados superiores. La segunda, tercera y cuarta bolsas branquiales contribuyen a formar las amígdalas, glándula paratiroides y timo. Así pues, podemos comprender por qué los arcos branquiales y otras estructuras de peces aparecen en los embriones precoces de los mamíferos. La función original se ha perdido, pero las estructuras se conservan para nuevos usos. Este es el gran conservadurismo del desarrollo de los embriones precoces que así nos han proporcionado una historia evolutiva convenientemente resumida.

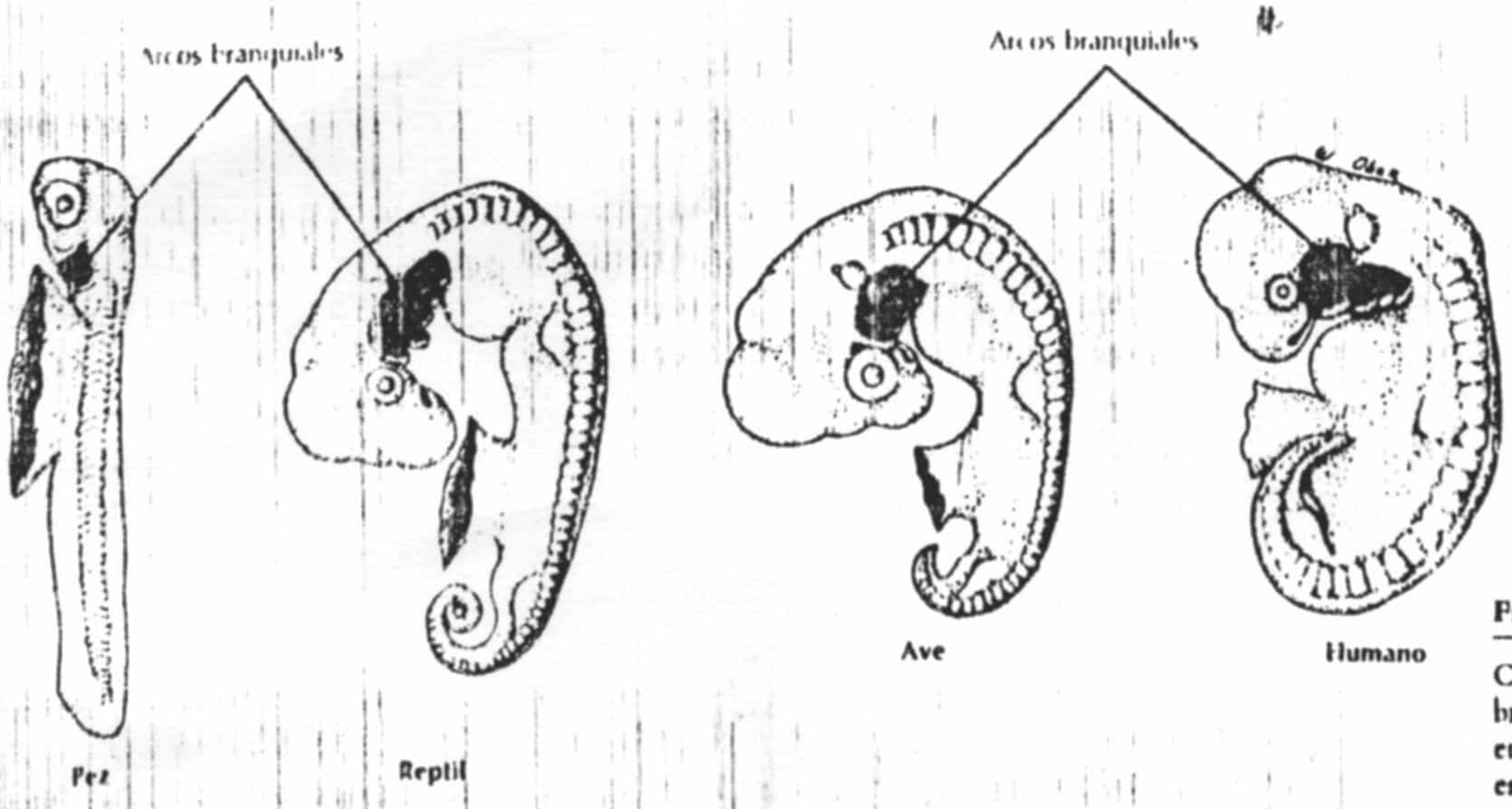


Figura 32-13

Comparación de los arcos branquiales de diferentes embriones de vertebrados en estados de desarrollo equivalentes.

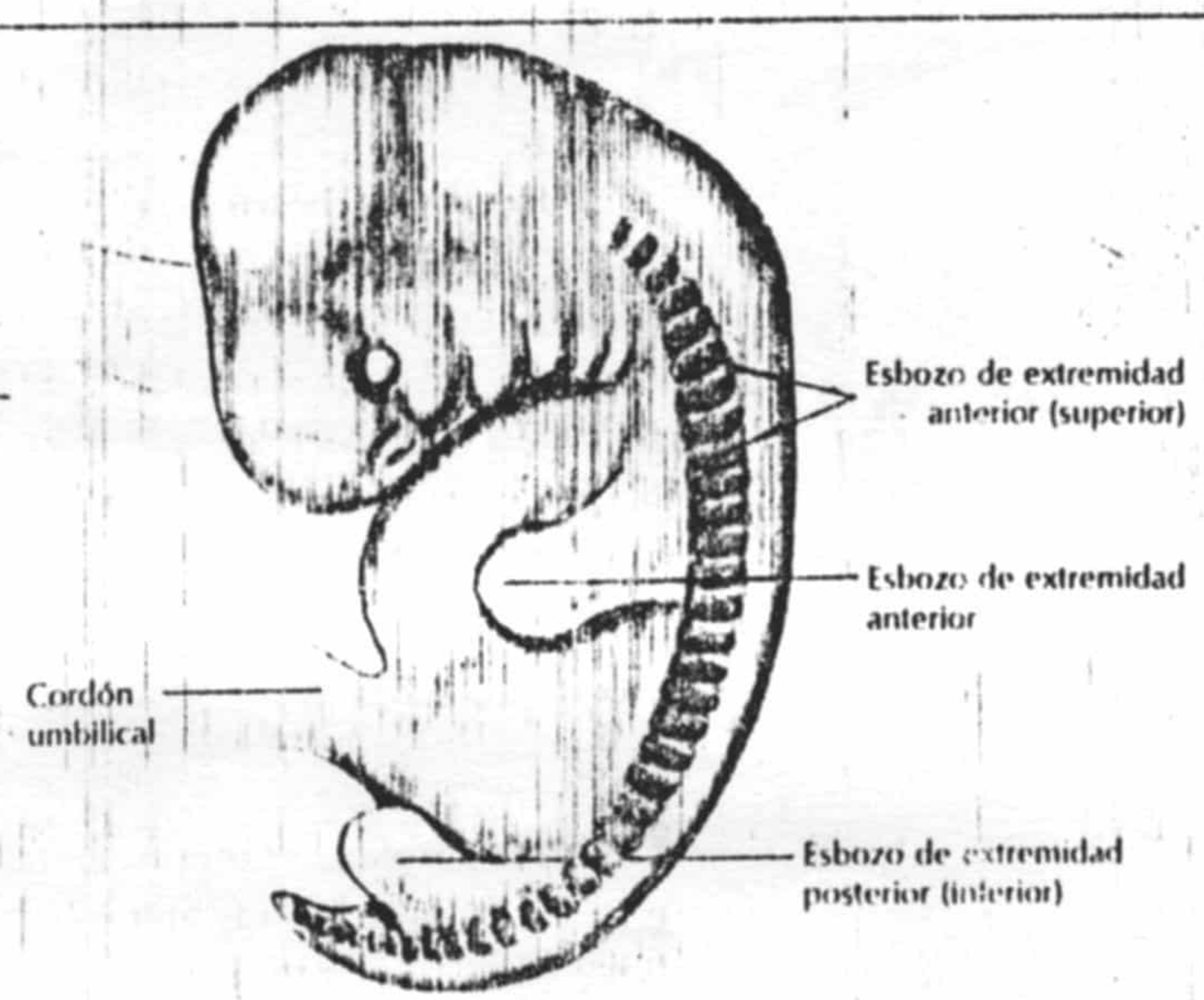


Figura 32-14

Embrión humano mostrando los somitas musculares.

Estructuras derivadas del mesodermo: soporte, movimiento y corazón latiente

La capa germinal intermedia, el mesodermo, forma el esqueleto de los vertebrados, la musculatura, el sistema circulatorio y el riñón. Puesto que los vertebrados han aumentado en tamaño y complejidad, los derivados del mesodermo han dado lugar a estructuras esqueléticas, de movimiento y transporte de sustancias que constituyen una gran parte de la masa corporal.

La mayoría de los **músculos** proceden del mesodermo que se extiende a cada lado de la cuerda dorsal (fig. 32-14). Este mesodermo se divide en series longitudinales de somitas (38 en los humanos), que por delaminación, fusión y migración se convierten en los músculos del cuerpo y partes axiales del esqueleto. Las **extremidades** aparecen como yemas que se forman a los lados del cuerpo. Los dedos de los pies humanos se forman como proyecciones de estas yemas.

El mesodermo primitivo aparece después del ectodermo y endodermo, y da lugar al órgano funcional más importante, el corazón embrionario. Guiados por el endodermo subyacente, grupos de células mesodérmicas pretardíacas se mueven mediante

pseudópodos a una posición central entre el subyacente intestino primitivo y el suprayacente tubo neural. Aquí se establece el corazón al principio como un tubo fino y sencillo.

Incluso mientras que las células se están agrupando, se hacen evidentes las primeras contracciones. En el embrión del pollo, material favorito y casi ideal para los estudios del embriólogo experimental, el corazón primitivo late hacia el segundo día de los 21 del período de incubación; empieza a latir antes de que se hayan formado verdaderos vasos sanguíneos y antes de que haya sangre que bombear. A medida que se desarrolla un primordio de ventrículo, las contracciones espontáneas de las células se combinan en un latido débil pero rítmico. Así pues, como el atrio se forma detrás del ventrículo, seguido por el desarrollo del seno venoso detrás del atrio, el corazón se acelera. Cada nueva cámara del corazón tiene un latido intrínseco que es más rápido que el de su predecesor.

Finalmente un área especializada del músculo cardíaco llamada nudo **atriosinusal** da lugar al seno venoso y es el que toma la completa dirección del latido cardíaco. De este modo viene a ser el que marca el ritmo. Cuando el corazón ha logrado un latido fuerte y eficaz, se abren los canales vasculares dentro del embrión y a través del vitelo. Dentro de los vasos están las primeras células primitivas suspendidas en el plasma.

El temprano desarrollo del corazón y de la circulación es imprescindible para la continuación del desarrollo embrionario, porque, sin una circulación, el embrión no puede obtener los materiales para su crecimiento. El alimento es absorbido procedente del vitelo y llevado al resto del cuerpo embrionario; el oxígeno es transportado a todos los tejidos y el dióxido de carbono y otros desechos son llevados fuera. El embrión depende totalmente de estos sistemas de transporte, y la circulación es el enlace vital que los relacion entre sí.

Circulación fetal

La circulación fetal es otra maravilla de ingeniería. Durante el desarrollo del feto, la placenta cumple las funciones de los pulmones, ya que éstos, por supuesto, no son funcionales en el feto, porque no tienen acceso al aire. Así pues, la sangre tiene que desviarse hasta la placenta desde los pulmones fetales, y así se proporciona una vía que permite el paso instantáneo al modelo adulto de circulación cuando el recién nacido toma su primer aire. Hay varias partes en esta solución, como se explica en los siguientes párrafos y se ilustra en la figura 32-15.

El intercambio de alimentos y gases respiratorios tiene lugar a través del **cordón umbilical,** que está compuesto por una vena y dos arterias umbilicales. La vena umbilical, que lleva la sangre oxigenada de la placenta, recorre a lo largo el cordón umbilical y llega al hígado, a través del cual pasa la sangre a un vaso embrionario especial el **ductus venosus.** Este vaso se une a la vena cava inferior, que entra en la aurícula derecha. En este punto, en el patrón normal adulto, la sangre venosa debe ser bombeada al ventrículo derecho y de él a la arteria pulmonar y a los pulmones. Sin embargo, los pulmones fetales colapsados no pueden aceptar el volumen total de sangre que entra en el lado derecho del corazón. Una solución parcial a este problema es la provisión de una ancha conexión, el **ductus arteriosus,** entre la arteria pulmonar y la aorta a la que se desvía la sangre. No toda la sangre venosa sigue este camino, sin embargo; porque hay un segundo pasaje desviatorio, una abertura en el septo interauricular llamada **foramen ovale,** que permite pasar casi la mitad de la sangre de la aurícula derecha a la izquierda. De este modo, ambos ventrículos reciben aproximadamente igual cantidad de sangre para bombear, como harán después del nacimien-